

**Aus dem Institut für animalische Physiologie der
Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Wezler)**

**Die Bedeutung des Magnesiums für die Wirkung
des Corhormons und der Adenosinmonophosphorsäure
auf das isolierte, spontan schlagende Froschherz.**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main**

**vorgelegt von
Werner Volkmann
aus Seligenstadt/H.**

1962

1963

Aus dem Institut für animalische Physiologie der
Universität Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Wezler)

**Die Bedeutung des Magnesiums für die Wirkung
des Corhormons und der Adenosinmonophosphorsäure
auf das isolierte, spontan schlagende Froschherz.**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Werner Volkmann
aus Seligenstadt/H.

1962



Dekan : Prof. Dr. med. W. K r ü c k e
Referent : Priv. Doz. Dr. Schmitt - Neuroth
Korreferent : Prof. Dr. med. K. P i r l e t
Mündl. Prüf: 12. Juli 1963.

Einleitung

In einer unveröffentlichten Versuchsreihe von Ne u r o t h wurde beobachtet, daß die Wirkung embryonaler Herzextrakte auf die Dynamik des isolierten Froschherzens verschieden stark war, je nach dem Gehalt an Magnesiumionen. Diese Veränderung betraf vor allem die Kurve der isotonischen Minima, die nach F r a n k, S t r a u b, N e u r o t h und W e z l e r (7, 20, 15, 16) ein Ausdruck für die Dehnbarkeit des Herzmuskels ist.

In einer neuen Versuchsreihe sollte deshalb noch einmal ein embryonaler Herzextrakt mit dem gleichen Magnesiumgehalt geprüft werden. Um in der Frage nach den übrigen wirksamen Stoffen der Herzextrakte weiterzukommen, wurde ein zweites Präparat, welches das Magnesiumsalz der Muskeladenylsäure enthält, untersucht. Magnesium ist ein lebensnotwendiges Element. Im Organismus der Wirbeltiere ist es zu 2,3 mg% vertreten. Neben Kalium ist es das bedeutendste intrazelluläre Kation (3). Seine Bedeutung liegt in seiner katalytischen Wirkung bei der fermentativ eingeleiteten Phosphorylierung der Hexosen im glykolytischen Stoffwechsel und in seiner Adsorption an das Myosin der Muskelfibrille, wodurch zusammen mit Kalium die elektrischen Ladungsbedingungen für eine Kontraktion geschaffen würden (21). Im Tierversuch führt magnesiumarme Dauerkost zu schweren Schäden, die bereits nach wenigen Tagen erkennbar sind. Es kommt zu Hämorrhagien, erhöhter Erregbarkeit des zentralen und peripheren Nervensystems und schließlich nach tonisch-klonischen Krämpfen zum Tod (10).

Der normale Magnesiumgehalt des Plasmas beträgt 2,7 mg%; steigt er jedoch auf 10 - 20 mg% an, so entsteht ein nar-koseähnlicher Zustand mit Reflexlosigkeit und allgemeiner Lähmung.

Am Herzen kommt es bei einem Plasmagehalt von 2 - 4 mg% zu einer geringen Verminderung des Schlag- und Minuten-volumens.

G o l j a c h o w s k i (8) untersuchte die Wirkung verschiedener Magnesiumkonzentrationen an nach B e r e s i n isolierten Esculentenherzen. Er fand bei einer Magnesiumchloridkonzentration von 0,008 mol/l eine Frequenzminderung und eine geringe Herabsetzung der diastolischen Fußpunkte. Höhere Magnesiumkonzentrationen in der Nährlösung führten zum Herzstillstand in Diastole.

In neuerer Zeit wurden eine Reihe von Untersuchungen an Muskelmodellen angestellt mit dem Ziel, die Vorgänge zu ergründen, die zu der Spaltung der Adenosintriphosphorsäure (ATP) führen. Es zeigte sich, daß die ATP-Spaltung nur unter Anwesenheit von Magnesiumionen abläuft.

B o z l e r (4) und andere Untersucher (2,11,23,24) berichten, daß die von Ihnen verwandten Muskelmodelle sich nur dann kontrahieren oder erschlaffen, wenn genügend Magnesium zur Verfügung steht.

Durch die im folgenden beschriebenen Versuche soll geklärt werden, ob die Dehnbarkeit des isolierten Froschherzens während der Diastole durch verschieden hohe Magnesiumkonzentrationen bei gleichzeitiger Gabe von Adenosinmonophosphorsäure (AMP) oder einem Extrakt aus embryonalen Tierherzen verändert wird, und in welche Richtung eventuell eintretende Änderungen weisen.

M e t h o d i k

Für die Messungen an den Herzen von *Ran. esc.* und *Ran. temp.* wurde die von *Neuroth* und *Wezler* beschriebene Apparatur benutzt (15). Diese gestattet es, ein isoliertes Froschherz isotonisch arbeiten zu lassen und gleichzeitig auf optischem Wege die Füllung (AF), das Schlagvolumen (VS), das Restvolumen (RV) und die Frequenz des in die Apparatur eingebrachten Froschherzens zu registrieren.

Die Versuche wurden in der Zeit zwischen März und Dezember 1960 durchgeführt. Die durchschnittliche Versuchstemperatur betrug $20,8^{\circ}\text{C}$ ($18-24^{\circ}\text{C}$). Als Nährflüssigkeit diente Tyrodelösung folgender Zusammensetzung:

Lösung I:	162,5 g NaCl	Lösung II:	50,0 g NaHCO_3
	5,0 g KCl		2,5 g NaH_2PO_4
	5,0 g CaCl_2		auf 1000 g aqua dest.
	2,5 g MgCl_2		
	auf 1000 g aqua dest.		

40 ml der Lösung I und 20 ml der Lösung II auf je 500 ml mit aqua dest. und einem Gramm Traubenzucker gemischt ergeben 1000 ml Tyrodelösung.

Der Versuchsablauf war folgendermaßen:

Die Frösche wurden dekapitiert, das Herz freigelegt und sämtliche zu- und abführenden Gefäße ligiert mit Ausnahme der Aorta dextra. Durch diese wurde unter Durchstoßung der Klappen eine Glaskanüle durch den Bulbus in die Kammer eingeführt. Das noch im Ventrikel befindliche Blut wurde entfernt und das Herz in das mit Tyrodelösung gefüllte Glasgefäß gebracht, worin es nach Schließen der Hähne unter einem äußeren Druck von 3 - 4 cm H_2O arbeitete. Darauf wurde die Kanüle bis 9 cm Höhe mit Tyrodelösung angefüllt und die erste Messung durchgeführt. Die zweite Messung unter einem Belastungsdruck von 13 cm H_2O schloß sich direkt an. Nach fünf Minuten wurde unter dem Druck von 13 cm H_2O nochmals gemessen. Anschließend wurde das Herz völlig entleert und dabei kontrolliert, ob auf dem Anzeigegerät die vor Versuchsbeginn eingestellte Nullmarke wieder erreicht wurde.

Die beschriebenen Messungen wurden unter den gleichen Drucken und nach Ablauf gleich langer Zeitspannen unter Zugabe des zu untersuchenden Pharmakons zu der zur Füllung der Kanüle dienenden Tyrodelösung wiederholt. Darauf arbeitete das Herz unter einem Druck von 13 cm H_2O noch 30 Minuten - bis die letzte Messung ausgeführt wurde.

Versuchsergebnisse

Es wurden über 100 Versuche durchgeführt, mit jeder Konzentration mindestens 6. Die angegebenen prozentualen Veränderungen sind immer Mittelwerte von 4 bis 6 Versuchen, wobei die einzelnen Werte davon richtungsmäßig gleich sind. Abbildung 1 zeigt isotonische Kurven eines Herzens unter verschiedenen Belastungsdrücken mit Angabe der gemessenen Größen. Tabelle 1 macht den Versuchsablauf deutlich. Die Werte der 2. und 3. Messung stehen für 100 %. Es wurden in Beziehungen gesetzt die 2. mit der 5. Messung, die 3. mit der 6. Messung und die 7. Messung nach Belastung von 30 Minuten ebenfalls mit der 3. Messung.

Zur Untersuchung gelangte einmal das Corhormon-Präparat 758-A/H, mit einem Magnesiumgehalt von 4,15 mg% und zum anderen das Präparat MMg-A/I mit einem Magnesiumgehalt von 28,5 bis 29,5 mg% und einem AMP-Gehalt von 4,28 mg%. Beide Präparate wurden gelöst in Ampullen geliefert und auf 1 : 100 bis auf 1:1 Mill. verdünnt, wodurch es zu folgenden Magnesiumkonzentrationen kam.

Verdünnung des Präparates im Lösungsmittel mit Tyrode	Gehalt an Mg g/1000 ml Präparat 758-A/H	Gehalt an Mg g/1000 ml Präparat MMg-A/I
1 : 100	4×10^{-7}	3×10^{-6}
1 : 50 000	8×10^{-10}	6×10^{-9}
1 : 100 000	4×10^{-10}	3×10^{-9}
1 : 500 000	8×10^{-11}	6×10^{-10}
1 : 1000 000	4×10^{-11}	3×10^{-10}

In dem Präparat MMg-A/I variierte der Gehalt an AMP bei diesen Bedingungen zwischen 10^{-5} und 10^{-10} . Die übrigen wirksamen Bestandteile des Corhormon wurden durch die Verdünnung der Lösung auch in entsprechend geringerer

Konzentration wirksam. Zu Beginn wurden Leerversuche nur mit Tyrode durchgeführt, die die von N e u r o t h (15) angegebenen unterschiedlichen Veränderungen bei Ran.esc. und Ran.temp. bezüglich der einzelnen dynamischen Größen zeigen, und zwar sind diese Größen bei der zweiten Belastung unter Tyrode gegenüber der ersten von folgender Größen~~an~~ordnung:

Anfangsfüllung (AF) ± 1 % Schlagvolumen (VS) + 4 %
Restvolumen (RV) + 4 %.

Die Frequenz veränderte sich dabei nur wenig. Dieses sind also die Ausgangswerte, mit denen die Ergebnisse aus den Versuchen mit den zu untersuchenden Stoffen verglichen werden.

Auf den Abbildungen **2**, **3** und **4** sind die prozentualen Änderungen von Anfangsfüllung (AF), Schlagvolumen (VS) und Restvolumen (RV) in Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration aufgetragen, dabei bleibt der gleichzeitig variierende Gehalt von Corhormon oder AMP unberücksichtigt.

Die Anfangsfüllung, die bei allen Konzentrationen gegenüber dem Vergleichswert unter Tyrode größer ist, hat mit + 32 % ein Maximum bei einem Magnesiumgehalt 3×10^{-9} g/l. Auch das Schlagvolumen nimmt zu. Der Maximalwert von + 44 % liegt ebenfalls bei einer Magnesiumkonzentration von 3×10^{-9} g/l. Das Restvolumen nimmt zwischen 4×10^{-10} und 6×10^{-10} ab. Bei einer Konzentration des Magnesium von etwa 1×10^{-9} g/l nimmt es dagegen sehr stark zu.

Auf den Abbildungen **2**, **3** und **4** sind außerdem noch unveröffentlichte Versuchsergebnisse von N e u r o t h gestrichelt aufgetragen, die mit dem Präparat MMg-A/I und einem anderen Corhormon-Präparat ein Jahr früher gewonnen wurden.

Die Anfangsfüllung liegt bei jedem Wert der verschiedenen Mg-Konzentrationen um etwa 30 % höher als unter Tyrode. Das Schlagvolumen hat ebenfalls ein Maximum zwischen den

Magnesiumkonzentrationen von 4×10^{-10} und 8×10^{-10} . Das Restvolumen nimmt bei den gleichen Konzentrationen sehr stark ab, bei einer Magnesiumkonzentration von etwa 1×10^{-9} g/l aber stark zu.

Es zeigt sich also übereinstimmend mit den vorliegenden Versuchen, daß es eine optimale Magnesiumkonzentration gibt, und zwar in dem Bereich zwischen 1×10^{-9} und 1×10^{-10} g/l. Stärkere Konzentrationen ergeben ebenfalls eine zunehmende Anfangsfüllung und eine gleichzeitig auftretende verbesserte Kontraktionsleistung, das heißt ein vermehrtes Schlagvolumen. Diese Vermehrung ist jedoch nicht in der Lage, eine stärkere Zunahme des Restvolumens zu verhindern.

Die Veränderungen, die sofort nach Gabe des Präparates auftreten, unterscheiden sich, betrachtet man die Wirkung beider Präparate getrennt, nicht qualitativ, sondern nur quantitativ.

Die Werte, die fünf, beziehungsweise dreißig Minuten nach Zusatz des Pharmakons gemessen wurden, zeigen dagegen auch qualitative Änderungen. Diese Werte sind in den Tabellen 2 und 3 aufgetragen.

Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß unter dem Präparat 758-A/H die Zunahme der Anfangsfüllung, fünf Minuten nach Gabe des Pharmakons, durchweg geringer ist als unter Präparat MMg-A/I.

Die Schlagvolumina sind bis auf zwei Werte größer als unter MMg-A/I. Die Restvolumina nehmen unter beiden Präparaten nur sehr wenig zu, häufiger sogar ab.

Bei den Werten, die 30 Minuten nach Gabe des Pharmakons gemessen wurden (Tabelle 4), fällt auf, daß unter der Wirkung von Präparat 758 keine bedeutende Zunahme der An-

fangsfüllung auftritt, das Schlagvolumen meist etwas größer als unter Tyrode ist und vor allem, daß eine Zunahme des Restvolumens fehlt.

Unter Präparat MMg-A/I dagegen nehmen die Anfangsfüllung und das Restvolumen sehr stark zu, während das Schlagvolumen eine nur sehr geringe Veränderung gegenüber den Werten, die sofort nach Zugabe des Pharmakons gemessen wurden, erfährt.

Die Abbildung 5 vermittelt noch besser das geschilderte Verhalten von Anfangsfüllung und Schlagvolumen bei den verschiedenen Präparaten. Es sei auch hier gestattet, die von N e u r o t h gemessenen Werte mit aufzutragen, da sie die vorliegenden Ergebnisse erweitern und bekräftigen. (Die Werte von N e u r o t h sind in Abb. 5 mit N. gekennzeichnet).

Bei dem synthetisch hergestellten AMP-MG-Präparat läßt sich sowohl bei den Untersuchungen von N e u r o t h als auch bei den vorliegenden Versuchen eine dosisabhängige Wirkung des Magnesiums ablesen. Die Magnesiumkonzentration von etwa 3×10^{-9} g/l scheint für die Zunahme des Schlagvolumens und der Anfangsfüllung optimal zu sein. Die Versuchsergebnisse unter Gaben von Corhormon fallen trotz gleicher Magnesiumkonzentration weiter auseinander.

Diskussion

Die Untersuchungen wurden mit der Fragestellung durchgeführt, ob die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Froschherzens, speziell aber die Dehnbarkeit des Herzmuskels, abgelesen an der Kurve der isotonischen Minima (d.h. der Anfangsfüllung), eine deutliche Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration zeigt und ob die Wirkung von AMP ebenfalls von der Magnesiumkonzentration bestimmt wird.

N e u r o t h und W e z l e r (15) berichten, daß die AMP an isolierten Froschherzen mit der Einkanülenmethode in Tyrode nur eine schwache Wirkung auf Anfangsfüllung und Schlagvolumen hat und zwar bei einer Konzentration von 1×10^{-5} g/l.

Die in den vorliegenden Versuchen beobachtete sehr viel stärkere Zunahme von Anfangsfüllung und Schlagvolumen bei einer Konzentration von nur 1×10^{-9} g/l AMP, aber einem erhöhten Gehalt an Magnesium, erlaubt den Schluß, daß das Magnesium zu dieser Zunahme führt. Außerdem zeigt es sich, daß diese Zunahmen von Anfangsfüllung und Schlagvolumen direkt von der Magnesiumkonzentration abhängig sind (siehe Abb. 5).

Bei der gleichen Magnesiumkonzentration und einer bestimmten Menge von Corrhormon sehen wir diese direkte Abhängigkeit nicht. Wir können also schließen, daß die Zunahme der Anfangsfüllung (d.h. vermehrte Dehnbarkeit) auf das Zusammenwirken von Magnesium und Adenosinmonophosphorsäure zurückzuführen ist. In dem wirksamen Herzextrakt des Präparates 758-A/H ist offenbar kein AMP vorhanden, weil die unter AMP-Zusatz üblichen Änderungen nicht auftreten.

Dafür sprechen auch die von N e u r o t h mündlich mitgeteilten Ergebnisse aus Versuchen mit anderen Herzextrakten. Diese verursachen nur bei einer standardisierten

Zugabe von AMP oder bei einem sehr geringen natürlichen Gehalt an Magnesium eine größere Anfangsfüllung. Dabei bleibt offen, ob bei den Präparaten mit niedrigerem Magnesiumgehalt die übrigen wirksamen Stoffe der Herzextrakte andere sind als bei denen mit einem höheren Gehalt an Magnesium.

Seit etwa 20 Jahren bemüht man sich um eine genauere Bestimmung dieser wirksamen Stoffe (F r a n k e (6)). Nach S c h e n k (19), der eine genauere chemische Untersuchung des Corhormon durchführte, enthält es einen Nukleinsäureanteil von etwa 10 %. Weiterhin wies er Adenin mit 1,28 %, Guanin, Cytosin, Thymin und Uracil nach. Der Gesamthosphatgehalt betrug 1,67 %. Der Magnesiumgehalt variierte in den beiden von ihm untersuchten Präparaten zwischen 4,22 und 16,3%.

Nach W a g n e r (20) ändern sich die Analysenwerte von Charge zu Charge, er findet einen Magnesiumgehalt von 4,2 bis 6,4 % und nur einen geringen Anteil von Purin- bzw. Pyrimidin-Verbindungen. L a u d a h n (12) führte Corhormon-Analysen durch, wobei er in den meisten Chargen weder ATP noch ADP oder AMP nachweisen konnte.

Alle diese Stoffe würden aber allein oder in Verbindung mit einem hohen Magnesiumgehalt eine Vermehrung der Anfangsfüllung und des Schlagvolumens verursachen. Die Werte der Tabellen 2,3 und 4 zeigen jedoch, daß das untersuchte Corhormonpräparat eine andere Wirkung hat. Die sofortige Leistungssteigerung (wenn die Zunahme des Schlagvolumens bei gleicher Frequenz als Ausdruck dafür genommen wird) ist nicht so groß wie unter AMP und Magnesium. Corhormon verhindert aber noch nach einer halben Stunde die sonst deutlichen Zeichen der Insuffizienz des isolierten Herzens, die nach W e z l e r und H e n g s t (23) unter anderem durch starke Vergrößerung der Anfangsfüllung und vor allem einer Zunahme des Restvolumens gekennzeichnet ist.

Die geringe Zunahme der Anfangsfüllung gegenüber dem ersten Wert unter Tyrode deutet auf einen zumindest unveränderten Tonus hin.

Den eigentlich wirksamen Stoff im Corhormon können wir also nicht in ATP oder AMP suchen. Dafür liegen auch fermentchemisch keine sicheren Angaben vor. Es könnte vielleicht ein adrenalinähnlicher Körper sein, da die gefundene Corhormonwirkung der Wirkung der von N e u r o t h (17) für das Froschherz beschriebenen Adrenalinwirkung ähnelt und vor allem die wirksame Konzentration des Corhormon sich größenordnungsmäßig der der Adrenalinkonzentration nähert. Wir müssen uns hier der Meinung von H a u s c h i l d (10) anschließen. Er führte aus, daß die Wirkung von Corhormon nicht identisch ist mit der Wirkung von ATP oder ähnlichen Stoffen aus dem Adenylsäuresystem. Das Magnesium spielt bei der Wirkung offensichtlich eine unterstützende Rolle, da die Präparate mit geringerem natürlichem Magnesiumgehalt keine so sichere Wirkung haben (N e u r o t h, mündliche Mitteilung). Es gibt wenig vergleichbare Versuche über die Wirkung des Corhormon auf isolierte Froschherzen. Nur F r a n k e (6) erwähnt in einem zusammenfassenden Bericht einige Versuche von M i k ö und T ö r ö. Diese fanden eine positiv tonotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung des Corhormon. Nach diesen Untersuchern ist das Corhormon nicht identisch mit dem von H a b e r l a n d t (9) beschriebenen Herzhormon.

K u s c h i n s k i (12) beobachtete im Trainingsversuch, daß das Corhormon in der Lage ist, die sonst auftretende Hypertrophie des Rattenherzens zu verhindern. Nach L e t t r é (14) kennen wir im Corhormon den ersten Vertreter eines embryonalen Wirkstoffes, dessen Bedeutung für die Analyse der Wachstumsvorgänge evident ist und in dem noch mehr uns bislang unbekannte Wirkfaktoren verborgen sind.

Die Angaben über die klinische Wirksamkeit des Corhormon sind teilweise widersprechend. Nach F r a n k e (6) " ist das Corhormon allenfalls als zusätzliches Mittel in der Herztherapie zu betrachten ". D o r n (5) berichtet von einem anderen Herzextrakt, der in der Lage sei, präinsuffi-

ziente Herzen zu stärken, bei eingetretener Insuffizienz den Digitaliseffekt durch bessere Haftfähigkeit zu erhöhen und eine Digitalisüberempfindlichkeit zu verhindern.

Die in der Literatur gefundenen Ergebnisse über die Wirkung des Magnesium auf das isolierte Froschherz sind spärlich. G o l j a c h o w s k i (8) fand, wie bereits erwähnt, eine Herabsetzung der diastolischen Fußpunkte an nach B e r e s i n isolierten Herzen, und zwar bei einer Magnesiumchloridkonzentration von 8×10^{-6} g/l. Das liegt nahe an dem der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungsbereich, und die Ergebnisse, die in dieser Arbeit beschrieben werden, bestätigen den früheren Befund, daß die Anfangsfüllung bei vermehrtem Magnesiumgehalt zunimmt und damit die Dehnbarkeit des Herzens. Die Versuche an glyzerinextrahierten Muskelfaserbündeln von W a t a n a b e (21) zeigen, daß diese Faserbündel bei Zusatz von ATP nur dann erschlaffen, wenn Magnesium in genügender Konzentration vorhanden ist. Als Mindestkonzentration wird 2×10^{-3} mol/l angegeben. Nach E l l i s S. B e n s o n (2) ist 5×10^{-3} mol/l Magnesium die optimale Magnesiumkonzentration, die zu einer Erschlaffung notwendig ist.

B o z l e r (4) kommt zu den gleichen Ergebnissen mit Untersuchungen an Muskelmodellen. Es ist also der Schluss zulässig, daß Magnesium eine Wirkung auf die Dehnbarkeit, d.h. auf den Grad der Erschlaffung des Muskels hat, die besonders in Verbindung mit anderen Stoffen stärker ausgeprägt sein kann.

Die Frage, inwieweit Magnesium die Dynamik des isolierten Froschherzens beeinflusst, kann auf Grund vorliegender Ergebnisse so beantwortet werden:

In Verbindung mit AMP gibt es eine optimale Magnesiumkonzentration, die eine Zunahme der Anfangsfüllung und des Schlagvolumens bewirkt, ohne jedoch die Frequenz nennenswert zu beeinflussen.

Zusammenfassung

1. Mit der von N e u r o t h und W e z l e r angegebenen Apparatur werden ein Extrakt aus embryonalen Herzen (Corhormon) und das Magnesiumsalz der Muskeladenylsäure in ihrer Wirkung auf das isolierte Froschherz untersucht, besonders im Hinblick auf die Dehnbarkeitsverhältnisse.
2. Die Ergebnisse zeigen, daß es eine optimale Magnesiumkonzentration gibt, die in Verbindung mit AMP oder Corhormon zu einer Zunahme von Anfangsfüllung und Schlagvolumen führt. Diese Konzentration liegt zwischen 10^{-9} und 10^{-10} g/l Magnesium.
3. Der wesentliche Unterschied nach längerer Belastung (30 Minuten) zwischen der Wirkung von Magnesium in optimaler Konzentration und AMP einerseits und der Wirkung eines Corhormon-Präparates mit dem gleichen Magnesiumgehalt andererseits liegt darin, daß das Restvolumen unter dem Magnesium-AMP-Präparat ansteigt, während diese Steigerung des Restvolumens durch das Corhormon-Präparat verhindert wird. Darin wird eine spezifische Corhormon-Wirkung gesehen, die jedoch einen bestimmten Magnesiumgehalt voraussetzt.

Tab. 1Modell eines Versuchsprotokolles

Zeit	Belastungsdruck in cm H ₂ O	Ausschlag in mm	Nummer d. Aufn.	Bemerkungen
10 ⁰⁰	9		1	Tyrode
10 ⁰¹	13		2	"
10 ⁰⁶	13		3	"
				Entleeren des Herzens 0 - Stellung
10 ¹⁰	9		4	Tyrode + Pharmakon
10 ¹¹	13		5	" "
10 ¹⁶	13		6	" "
10 ⁴⁶	13		7	" "

Es wurden jeweils auf dem Versuchsprotokoll die Froschart, das Geschlecht des Frosches, das Gewicht des Herzventrikels und die Temperatur vermerkt.

Zum Vergleich gelangten die Werte aus Aufnahme 5 mit denen der Aufnahme 2. Weiterhin wurden die Werte aus den Aufnahmen 6 und 7 mit denen aus der Aufnahme 3 verglichen. Die Werte aus den Aufnah-

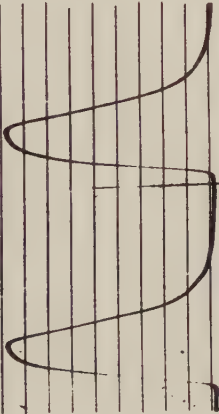
men 2 und 3 stehen für 100 %. Wie aus den oben angeführten Zeitangaben ersichtlich ist, liegt zwischen Messung 2 und 5, 3 und 6 eine Zeitspanne von rund 10 Minuten. Die Messung 7 folgt 30 Minuten nach Aufnahme 6.

Tab. 2

Prozentuale Änderung von AF, VS und RV
sofort nach Gabe des Pharmakons

Präparat 758-A/H					Präparat MMG-A/I				
Mg-Konzentr. in g/l	AF	VS	RV	Verdünnung d. Gelfl. Präparate	Mg-Konzentr. g/l	AF	VS	RV	APW-Konzentr. in g/l
$4 \cdot 10^{-7}$	- 3	+ 10	- 21	1:100	$3 \cdot 10^{-6}$	+ 10	+ 5	+ 24	$43 \cdot 10^{-6}$
$8 \cdot 10^{-10}$	+ 12	+ 9	+ 28	1:50 000	$6 \cdot 10^{-9}$	+ 10	+ 14	+ 32	$86 \cdot 10^{-9}$
$4 \cdot 10^{-10}$	+ 3	+ 29	- 26	1:100 000	$3 \cdot 10^{-9}$	+ 32	+ 44	+ 41	$43 \cdot 10^{-9}$
$8 \cdot 10^{-11}$	+ 5	+ 11	+ 2	1:500 000	$6 \cdot 10^{-10}$	+ 9	+ 19	- 4	$86 \cdot 10^{-10}$
$4 \cdot 10^{-11}$	+ 6	+ 10	+ 2	1:1 000 000	$3 \cdot 10^{-11}$	+ 13	+ 18	+ 12	$43 \cdot 10^{-10}$

0-Linie



1 sec.

Nr. 1

Abb. 1

Belastungsflüssigkeit: Tyrodelösung

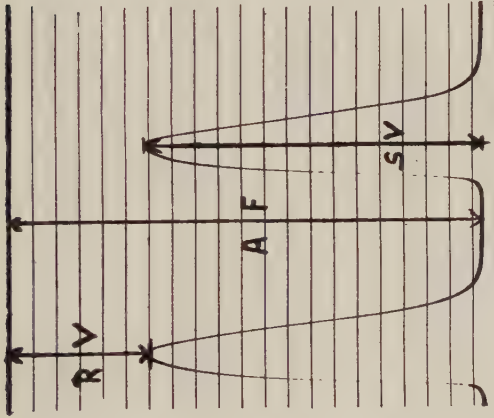
Belastungsdruck: bei Aufn. 1

Versuchstemperatur: bei Aufn. 2+3

Froschart: 20°C

Gewicht des Herzventrikels: 110 mg

Die in Aufn. 2 angegebenen Hilfslinien zur Bestimmung von AF, SV und RV gelten sinngemäß auch für die übrigen Originalkurven dieser Arbeit.



Nr. 2

Versuch Nr. 125

Belastungsflüssigkeit: Tyrodelösung

Belastungsdruck: bei Aufn. 1

Versuchstemperatur: bei Aufn. 2+3

Froschart: 20°C

Gewicht des Herzventrikels: 110 mg

Die in Aufn. 2 angegebenen Hilfslinien zur Bestimmung von AF, SV und RV gelten sinngemäß auch für die übrigen Originalkurven dieser Arbeit.

Nr. 3

Datum der Ausführung: 22.11.1960

AF = Anfangsfüllung

SV = Schlagvolumen

RV = Restvolumen

Die in Aufn. 2 angegebenen Hilfslinien zur Bestimmung von AF, SV und RV gelten sinngemäß auch für die übrigen Originalkurven dieser Arbeit.

Tab. 3

Prozentuale Änderung von AF, VS und RV
5 Minuten nach Gabe des Pharmakons

Präparat 758-A/H					Präparat MMg-A/I				
Mg-Konzentr. in g/l	AF	VS	RV	Verdünnung d. gelief. Präparate	Mg-Konzentr. g/l	AF	VS	RV	AMP-Konzentr. g/l
4·10 ⁻⁷	- 4	+10	-24	1:100	3·10 ⁻⁶	+ 5	+15	- 6	43·10 ⁻⁶
8·10 ⁻¹⁰	+ 6	- 5	+33	1:50 000	6·10 ⁻⁹	+ 2	+12	-17	86·10 ⁻⁹
4·10 ⁻¹⁰	+ 1	+23	-17	1:100 000	3·10 ⁻⁹	+16	+13	+20	43·10 ⁻⁹
8·10 ⁻¹¹	± 0	+27	-10	1:500 000	6·10 ⁻¹⁰	+12	+ 6	± 0	86·10 ⁻¹⁰
4·10 ⁻¹¹	+ 5	+15	- 2	1:1 000 000	3·10 ⁻¹¹	+ 2	+10	- 9	43·10 ⁻¹⁰

Tab. 4

Prozentuale Änderung von AF, VS und RV
30 Minuten nach Gabe des Pharmakons

Präparat 758-A/H					Präparat MMg-A/I				
Mg-Konzentr. g/l	AF	VS	RV	Verdünnung d. gelief. Präparate	Mg-Konzentr. g/l	AF	VS	RV	AMP-Konzentr. g/l
$4 \cdot 10^{-7}$	+ 8	- 3	+37	1:100	$3 \cdot 10^{-6}$	+20	+20	+38	$43 \cdot 10^{-6}$
$8 \cdot 10^{-10}$	+ 2	+ 7	+48	1:50 000	$6 \cdot 10^{-9}$	+25	+16	+96	$86 \cdot 10^{-9}$
$4 \cdot 10^{-10}$	+ 3	+10	-10	1:100 000	$3 \cdot 10^{-9}$	+71	+ 5	+295	$43 \cdot 10^{-9}$
$8 \cdot 10^{-11}$	+ 1	+ 1	- 4	1:500 000	$6 \cdot 10^{-10}$	+23	+ 8	+71	$86 \cdot 10^{-10}$
$4 \cdot 10^{-11}$	+ 1	+ 1	+ 1	1:1 000 000	$3 \cdot 10^{-10}$	+61	+28	+174	$43 \cdot 10^{-10}$

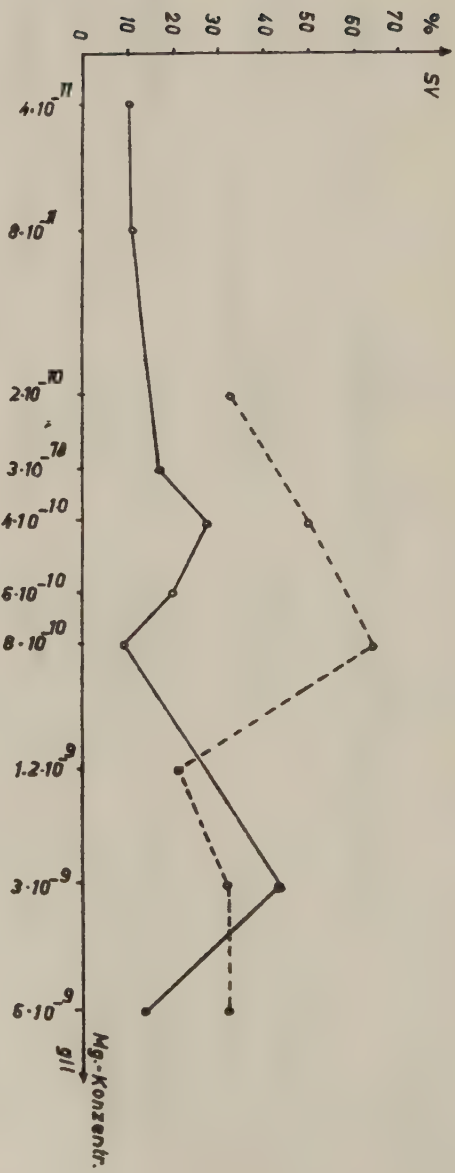


Abb. 3

Prozentuale Änderung des Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration. Verglichen wurden die Werte unter Tyrode mit denen unter Zusatz des Pharmakons zu der als Belastungsflüssigkeit dienenden Tyrodelösung, jeweils bei einem Druck von 12 cm H₂O.

—○— Werte der Versuche von VOLKMANN
 - - - ○ - - - Werte der Versuche von NEUROTH

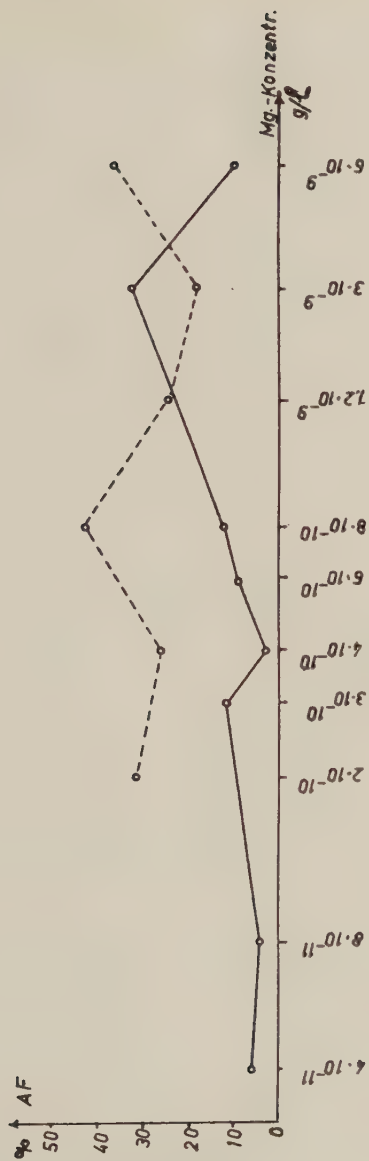


Abb. 2 Prozentuale Änderung der Anfangsfüllung in Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration.
 Verglichen wurden die Werte unter Tyrode mit denen unter Zusatz des Pharmakons zu der
 als Belastungsflüssigkeit dienenden Tyrodelösung, jeweils bei einem Druck von 12 cm H₂O.

○—○ Werte der Versuche von VOLKMANN
 ○---○ Werte der Versuche von NEUROTH

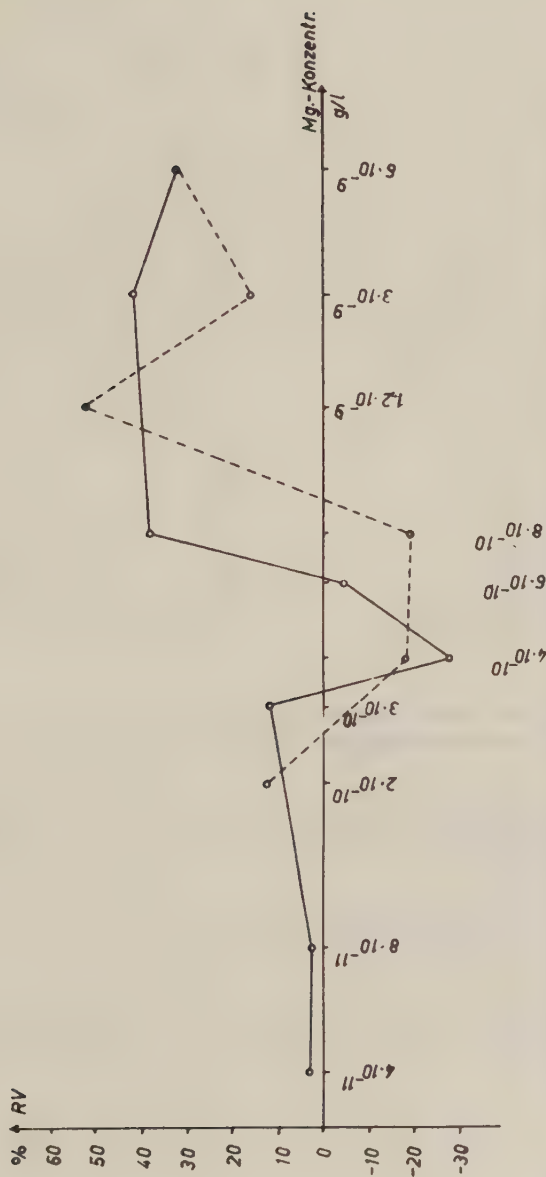


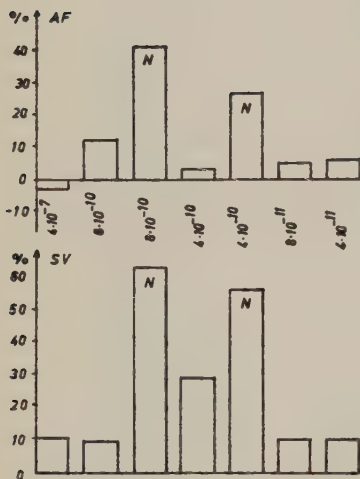
Abb. 4

Prozentuale Änderung des Restvolumens in Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration.

Verglichen wurden die Werte unter Tyrode mit denen unter Zusatz des Pharmakons zu der als Belastungsflüssigkeit dienenden Tyrodelösung, jeweils bei einem Druck von 12 cm H₂O.

○—○ Werte der Versuche von VOLKMANN

750-AIH



MMg-AII

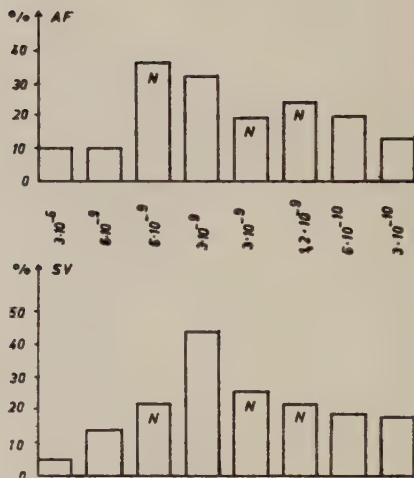


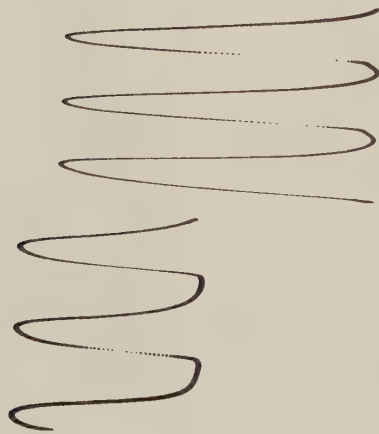
Abb. 6

Prozentuale Änderung der Anfangsfüllung und des Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Magnesiumkonzentration in Gramm pro Liter.

Die linke Bildhälfte zeigt oben die Werte für die Anfangsfüllung, unten die für das Schlagvolumen unter Zusatz verschiedener Konzentrationen von Präparat 750-A/H.

Die rechte Bildhälfte zeigt die entsprechenden Werte unter Zusatz verschiedener Konzentrationen des Präparates MMg-A/I.

Verglichen wurden die Werte unter Tyrode mit denen unter Zusatz des Pharmakons zu der als Belastungsflüssigkeit dienenden Tyrode, jeweils bei einem Druck von 12 cm H₂O.



Nr. 1

Nr. 2

Versuch Nr. 46

Datum der Ausführung: 7.7.1960

Versuchstemperatur: 21°C

Froschart: Ran. temp.

Gewicht des Herzventrikels: 45 mg

Abb. 6



Nr. 4

Belastungsflüssigkeit:

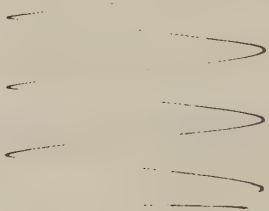
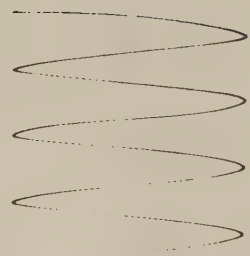
bei Aufn. 1+2 Tyrode
bei Aufn. 4+5 Tyrode unter Zusatz
von Präparat 758-A/H

Belastungsdruck:

bei Aufn. 1+4 9 cm H₂O
bei Aufn. 2+5 12 cm H₂O



Nr. 5



Nr. 1

Nr. 2

Nr. 4

Nr. 5

Abb. 7

Versuch Nr. 104

Datum der Ausführung: 13.10.1960
 Versuchstemperatur: 21°C
 Froschart: Rana esc.
 Gewicht des Herzventrikels: 75 mg

Belastungsflüssigkeit:

bei Aufn. 1+2 Tyrode
 bei Aufn. 4+5 Tyrode unter Zusatz von Präparat MMg-A/I
 bei Aufn. 1+4 9 cm H₂O
 bei Aufn. 2+5 12 cm H₂O

Literaturverzeichnis

1. Beckmann, K.:
Arzneitherapie innerer Krankheiten
Stuttgart 1949
Nachtrag 1952, Seite 6
2. Benson, Ellis S.
und Hollaway, Ben E. Interaction of actomyosin
adenosinetriphosphate in
studied with glycerol-ex-
tracted cardiac muscle
bundles
Amer.J.Physiolog.
194, 564, 1958
3. Breusch, F.L.:
Lehrbuch der gesamten Chemie
2.Aufl.
Berlin-Göttingen-Heidelberg
S.150, 1954
4. Bozler, E.:
The effect of polyphosphates
and magnesium on the
mechanical properties of
extracted muscle fibers
The Journal of General
Physiologie Vol.39, No 5
p.789, 1956
5. Dorn, W.:
Herz- und Kreislaufprophylaxe
bei längerem Krankheits-
lager
Ärztl.Praxis 10, Nr.5, 97,
1958
6. Franke, H.:
Über die therapeutische
Wirksamkeit des Corhorm
bei Herzkrankheiten
Zschr.Kreislauff.
Band 37 (1945-1948), 19,
1958
7. Frank, O.:
Sitz d.Ges.f.Morph.u.
Physiol.1897
8. Goljachowski,
N.W. Die Wirkung des Magnesium
auf das Herz und sein Ver-
halten zu Kalium und
Calcium.
Pflügers Archiv Bd.230,
401, 1932

9. H a b e r l a n d t, L.: Das Herzhormon
Jena 1930
Das Hormon der Herzbewegung
Berlin-Wien 1927
10. H a u s c h i l d, F.: Pharmakologie und Grund-
lagen der Toxikologie
2. Aufl., Leipzig 1960
S. 286 und S.1077
11. H a w k i n s, L e e W.
und S m i t h, J o h n R. Effect of certain cations
on relaxation of the glyce-
rol extracted heart muscle
of frogs
Amer.J.Physiol.186,304
1956
12. K u s c h i n s k i, G.: Über die Wirkung von embryo-
nalem Herzextrakt auf das
durch Schwimmen erschöpfte
Herz
Klin.Wschr.29/30,469,1947
13. L a u d a h n, G.: Schriftl.Mitteilung der
Firma Chemiewerk HOMBURG,
Frankfurt/Main
14. L e t t r é, L./ Vortrag von Herrn Prof.
Lettré vom Institut für
experimentelle Krebsfor-
schung der Universität
Heidelberg anlässlich einer
Chemikertagung in München
im September 1949
15. N e u r o t h, G. und Die Dynamik des isolierten
W e z l e r, K. spontan schlagenden Frosch-
herzens
Pflügers Archiv, 255,93,
1952
16. N e u r o t h-S c h m i t t, G.: " Dehnbarkeit" und Kon-
traktilität des isolierten
Froschherzens unter ver-
schiedenen methodischen
Bedingungen
Zschr.Kreislauff.46,249,
1957.

17. Neuroth-Schmitt, G.
u. Wezler, K. Die Wirkung einiger Stoffe
aus dem Adenylsäure-System
auf das isolierte, spontan
schlagende Froschherz
Arzn.-Forsch.(Drug Res.)
9,193,1959

18. Neuroth-Schmitt, G.: Frequenz und Tonus des
isolierten Froschherzens
unter der Wirkung von
Adrenalin und Acetylcholin
Pflügers Archiv Bd.272,
Heft 1, S. 10,1960

19. Schenk, W.: Über Imino- und Aminopoly-
essigsäuren, ihr Verhalten
als Komplexbildner und
ihren Nachweis und ein
Beitrag zur chemischen
Untersuchung des Corrhormon
Inaugural-Diss.Heidelbg. 1952

20. Straub, H. Dtsch.Arch.klin.Med.
115 (531) 1914

21. Sturm, A.: Lehrbuch der speziellen
pathologischen Physiologie
10. Auflage, Stuttgart 1960,
S.607

22. Wagner, J.: Untersuchungen über Herz-
muskelextrakte
Dipl.-Arbeit von cand.
chem.Josef Wagner,München
1953

23. Watanabe, K.: On the role of alkaline
earth metals especially
Mg. and Ca. in machanical
properties of glycerinated
muscle fibers.
Keio J.Med.6,219,1957

24. Weber, H.H. und
Portzehl, H. Kontraktion,ATP-Zyklus
und fibrilläre Proteine
des Muskels
Ergebn.Physiol.47,396,1952

25. Wezler, K. und
Hengst, W. Die Beziehungen anorgani-
scher Ionen zur Hypodyna-
mie des isolierten Frosch-
herzens
Arch.Kreislauff.21,364,1954

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

•Die Bedeutung des Magnesiums für die Wirkung
des Corhormons und der Adenosinmonophosphorsäure
auf das isolierte, spontan schlagende Froschherz•

im Institut für animalische Physiologie der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt unter Leitung und Unterstützung von Frau Priv. Doz. Dr. med. Gisela Schmitt-Neuroth ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit vorgelegt.

Wilhelmshaven, den 26.5.1963.

Werner Koldewitz
.....

Namensverzeichnis meiner akademischen Lehrer an der Universität
in Frankfurt am Main

Professor Dr. Kurt Felix für Physiologische Chemie

Professor Dr. Rudolf Geißendörfer für Chirurgie

Professor Dr. Eduard Güntz für Orthopädie

Professor Dr. Kurt Herzberg für Hygiene und Bakteriologie

Professor Dr. Ferdinand Hoff für Innere Medizin

Professor Dr. Peter Holtz für Pharmakologie und Toxikologie

Professor Dr. Rudolf Thiel für Augenheilkunde

Professor Dr. Karl Wezler für Physiologie

Professor Dr. Jürg Zutt für Neurologie und Psychiatrie

Professor Dr. Oskar Grüner für Gerichts- und soziale Medizin

Privatdozent Dr. Erich Landes für Dermatologie

Lebenslauf

Ich, Werner Volkmann wurde am 13. März 1936 als viertes Kind des Fabrikanten Heinrich Volkmann und seiner Ehefrau Margarete geb. Rettinger in Seligenstadt/Hessen geboren. Von Herbst 1942 bis Ostern 1954 besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium in Seligenstadt/Hessen. Ab Ostern 1954 war ich Schüler der beiden Oberklassen des Rudolf Koch Realgymnasiums in Offenbach. Hier legte ich am 2. März 1956 meine Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich an der Universität Frankfurt mit dem Medizinstudium, das ich am 27. Juli 1962 mit dem Staatsexamen abschloß, ohne vorher den Studienort gewechselt zu haben.

Vom 1. August 1962 bis 31. Mai 1963 arbeitete ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik in Bad König. Seit 1. Juni 1963 bin ich als Medizinalassistent an der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten in Wilhelmshaven beschäftigt.

